



⑮ **BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 102 24 979 A 1**

⑤① Int. Cl. 7:  
**A 01 N 31/14**  
A 01 N 31/02

⑲ Aktenzeichen: 102 24 979.2  
⑳ Anmeldetag: 5. 6. 2002  
㉑ Offenlegungstag: 24. 12. 2003

**DE 102 24 979 A 1**

⑦① **Anmelder:**  
Schülke & Mayr GmbH, 22851 Norderstedt, DE  
  
⑦④ **Vertreter:**  
Uexküll & Stolberg, 22607 Hamburg

⑦② **Erfinder:**  
Beilfuß, Wolfgang, Dr., 22339 Hamburg, DE;  
Gradtke, Ralf, 25436 Tornesch, DE; Siegert,  
Wolfgang, 25479 Ellerau, DE; Mohr, Michael, 24568  
Kaltenkirchen, DE; Weber, Klaus, Dr., 20149  
Hamburg, DE

⑤⑥ **Entgegenhaltungen:**  
DE 41 40 474 C2  
DE 100 28 638 A1  
DE 100 25 124 A1  
DE 697 16 251 T2  
US 57 36 574

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

- ⑤④ Synergistische Zubereitungen auf Basis von Gemischen von Glycerinether mit aromatischem Alkohol zur Bekämpfung von Mykobakterien
- ⑤⑦ Desinfektionsmittel mit Wirksamkeit gegen Mykobakterien, das (a) 1-(2-Ethylhexyl)glycerinether und (b) einen oder mehrere aromatische Alkohole, ausgewählt aus Aryloxyalkanolen, Oligoalkanolarylethern und Arylalkanolen, umfasst.

**DE 102 24 979 A 1**

## Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Desinfektionsmittel und die Verwendung des Desinfektionsmittels zur Bekämpfung von Mykobakterien.

- 5 [0002] Mykobakterien sind durch biozide Wirkstoffe vergleichsweise schwer zu inaktivieren. Sie gehören wegen ihrer wachsartigen Zellwand zu den chemoresistentesten Erregern. Als hinreichend wirksam haben sich Phenole, Aldehyde, oxidierende Stoffe wie Aktivsauerstoffverbindungen oder Halogene und niedere Alkohole (wie Ethanol und Propanole) erwiesen. So enthält beispielsweise ein modernes aldehydfreies Desinfektionsmittel zur manuellen Instrumentendesinfektion folgende Wirk- und Inhaltsstoffe: 10 bis 20 Gew.% quartäre Ammoniumverbindungen, 5 bis 15 Gew.% Phenoxyp
- 10 ypropanole, 3 bis 10 Gew.% Aminoalkylglyzine, nichtionische Tenside, Korrosionsschutzinhibitoren, pH-Regulatoren, Duftstoffe und Farbstoffe. Ein aldehydbasiertes Instrumentendesinfektionsmittel enthält 5 bis 15 Gew.% Glutaraldehyd, 7 bis 11 Gew.% Formaldehyd, 2 bis 6 Gew.% quartäre Ammoniumverbindung, nichtionische Tenside, pH-Regulatoren, Duftstoffe und Farbstoffe.

- [0003] Diese bekannten Zusammensetzungen sind aber oft aggressiv gegenüber den Materialien, auf die sie aufgebracht werden, beispielsweise werden Teile aus Kunststoff (z. B. Dichtungen von medizinischen Instrumenten) von diesen Zusammensetzungen angegriffen. Der Einsatz dieser Biozide kann ferner bei Kontakt mit der menschlichen Haut zu Allergien oder Sensibilisierungen führen. Insbesondere Biozide mit stark elektrophile
- 15 m Charakter (z. B. Isothiazolone, Organohalogenverbindungen) stehen als Konservierungs- bzw. Desinfektionsmittel verstärkt in der öffentlichen Diskussion und ihr Einsatz wird vom Gesetzgeber restriktiv reguliert. Demgegenüber sind Zusammensetzungen, die auf die
- 20 Materialien oder die Haut weniger aggressiv wirken, gegenüber Mykobakterien oft nicht ausreichend aktiv.

- [0004] Ferner sind niedere Alkohole erst bei hoher Einsatzkonzentration wirksam und weisen außerdem eine zu hohe Flüchtigkeit auf. Phenole besitzen aufgrund unzureichender biologischer Abbaubarkeit eine geringe Akzeptanz. Aktivsauerstoff-Verbindungen wie Peressigsäure werden ebenfalls verwendet, sind jedoch wegen des stechenden Geruchs und der korrosiven Eigenschaften unerwünscht. Aldehyde wie Formaldehyd oder Glutardialdehyd sind aufgrund toxi
- 25 kologischer Eigenschaften und aus Geruchsgründen nicht akzeptabel. Amine wie N,N'-Bis(3-Aminopropyl)laurylamin verleihen den mycobakteriziden Zubereitungen mit diesem Wirkstoff einen erhöhten pH-Wert, der zu einem erhöhten Risiko in der Haut- und Materialverträglichkeit führt. Von den tuberkulozid wirksamen aromatischen Alkoholen wie Phenoxyp
- 30 ropanolen müssen deutlich größere Mengen eingesetzt werden, um eine entsprechende Wirkung zu erzielen, was wiederum zu einem erhöhten Risiko bei der Materialverträglichkeit führt. Weiterhin sind N,N'-substituierte Glyzinderivate als mycobakterizide Wirkstoffe beschrieben worden (siehe die DE-A-198 01 821), diese Wirkstoffe neigen jedoch zu Schaumentwicklung, was für viele Anwendungen nicht erwünscht ist.

- [0005] Es besteht daher ein Wunsch nach Mykobakterien kontrollierenden Zusammensetzungen, die die genannten Nachteile nicht oder nicht in diesem Maße aufweisen und verträglicher für Mensch (insbesondere die menschliche Haut) und Umwelt sind. Die Zusammensetzungen sollen Mykobakterien erfolgreich inaktivieren und gegenüber den Materialien, auf die sie aufgebracht werden, nicht aggressiv wirken.

- [0006] Die Verwendung von Glycerinmonoalkylethern in dermatologischen Zusammensetzungen ist bekannt: Die DE-C-42 40 674 offenbart, dass Glycerinmonoalkylether der Formel  $R-O-CH_2-CHOH-CH_2OH$  eine desodorierende Wirkung aufweisen. Darüber hinaus wird eine Kombination von 0,15 Gew.-% Phenoxyethanol mit 0,135 Gew.-% 1-(2-Ethylhexyl)glycerinether beschrieben, die darüber hinaus 40 Gew.-% Ethanol und 0,015 Gew.-% Dibromdicyanobutan
- 40 enthält.

- [0007] Die DE-A-40 26 756 betrifft Konservierungsmittel, die als synergistische Wirkstoffe eine Mischung aus a) einer organischen Säure, b) einem Monophenylglykolether und c) einem Guanidinderivat enthalten. Die Beispiele 13 und 14 sind Konzentrate mit mehr als 60 Gew.-% Phenoxyethanol und 15 bzw. 10 Gew.-% Glycerinmonoalkylether. Die Konservierungsmittel der DE-40 26 756 sind gegenüber verschiedenen Bakterien und Hefen wirksam.

- 45 [0008] Die DE-C-41 40 473 offenbart als Hautantiseptika und Händedesinfektionsmittel verwendbare Zusammensetzungen, die eine Kombination aus einer aliphatischen  $C_1$ - bis  $C_6$ -Alkylalkoholkomponente und mindestens einem Glycerinmonoalkylether in wässriger Lösung enthalten. Ein bevorzugter Glycerinether ist der 1-(2-Ethylhexyl)glycerinether (Sensiva SC 50).

- [0009] In der DE-A-41 24 664 werden antimikrobiell wirksame Gemische beschrieben, die eine synergistische Kombination von arylsubstituiertem Alkanol mit Diol enthalten. Beispielhafte Diole sind Glycerinmonoalkylether.

- [0010] Die DE-A-100 25 124 offenbart Zubereitungen mit einem Gehalt an einer Kombination von Glycerinmonoalkylether mit arylsubstituiertem Alkohol. Eine bevorzugte Arylverbindung ist Phenoxyethanol.

- [0011] Der vorliegenden Erfindung hat die Aufgabe zugrunde gelegen, ein Desinfektionsmittel mit Wirksamkeit gegenüber Mykobakterien zur Verfügung zu stellen, das insbesondere

- Materialien, die im Krankenhausbereich verwendet werden und die desinfiziert werden müssen, nicht oder nicht ausgeprägt angreift und
- im Kontakt mit der menschlichen Haut nicht reizend und nicht entfettend wirkt (also nicht zwangsläufig einen hohen Gehalt an niederen Alkoholen wie Ethanol oder Isopropanol aufweist).

- 60 [0012] Die Lösung dieser Aufgabe besteht in einem Desinfektionsmittel, das (a) einen oder mehrere 1- oder 2-( $C_3$ - bis  $C_{24}$ -Alkyl)glycerinether und (b) einen oder mehrere aromatische Alkohole umfasst.

- [0013] Beispiele für erfindungsgemäß eingesetzte Glycerinmonoalkylether sind mit gesättigtem oder ungesättigtem, verzweigtem oder unverzweigtem Alkyl in 1- oder 2-Position substituierte (d. h. symmetrische oder asymmetrische)
- 65 Glycerinmonoalkylether wie Dodecylglycerinether, Decylglycerinether, Octylglycerinether, Propylglycerinether, Octadecylglycerinether (Batylalkohol), Hexadecylglycerinether (Chimylalkohol) und Octadecenylglycerinether (Selachylalkohol). Bevorzugt sind 1-Monoalkylglycerinether mit gesättigtem (verzweigtem oder unverzweigtem)  $C_3$ - bis  $C_{18}$ -Alkyl, besonders bevorzugt gesättigtem und verzweigtem  $C_6$ - bis  $C_{12}$ -Alkyl. Ganz besonders bevorzugt ist 1-(2-Ethylhexyl)

yl)glycerinether (Sensiva® SC 50).

[0014] Aromatische Alkohole sind ausgewählt aus Aryloxyalkanolen (Glykolmonoarylethern), Oligoalkanolarylethern und Arylalkanolen.

[0015] Erfindungsgemäß eingesetzte Aryloxyalkanole besitzen die Formel  $\text{Ar-O-(CHR)}_n\text{-OH}$  mit  $R =$  unabhängig  $\text{H}$  oder  $\text{C}_1\text{- bis C}_6\text{-Alkyl}$ , wobei  $n$  eine ganze Zahl und bevorzugt 2 bis 10 ist, bevorzugter 2 bis 6 und insbesondere 2 oder 3. Während die Gruppe  $\text{Ar}$  eine kernsubstituierte oder unsubstituierte Arylgruppe sein kann, sind unsubstituiertes Aryl, z. B. Phenyl oder Naphthyl, bevorzugt. Beispielhafte erfindungsgemäß eingesetzte Aryloxyalkanole sind Phenoxyethanol und Phenoxypropanole. Bevorzugte Phenoxypropanole sind 1-Phenoxypropanol-2, 2-Phenoxypropanol-1 oder Gemische derselben sowie 3-Phenoxypropanol-1. Zu den Oligoalkanolarylethern gehören beispielsweise Phenoxy-di-, -tri- und -oligoethanol und Phenoxy-di-, -tri- und -oligopropanol.

[0016] Erfindungsgemäß eingesetzte Arylalkanole besitzen die Formel  $\text{Ar-(CHR)}_n\text{-OH}$  mit  $R =$  unabhängig  $\text{H}$  oder  $\text{C}_1\text{- bis C}_6\text{-Alkyl}$ , wobei  $n$  eine ganze Zahl und bevorzugt 1 bis 10 ist, bevorzugter 1 bis 6 und insbesondere 1, 2, 3 oder 4. Während die Gruppe  $\text{Ar}$  eine kernsubstituierte oder unsubstituierte Arylgruppe sein kann, sind unsubstituiertes Aryl, z. B. Phenyl oder Naphthyl, bevorzugt. Beispielhafte Arylalkanole sind 3-Phenylpropanol-1, Phenethylalkohol, Veratrylalkohol (3,4-Dimethoxyphenylmethylalkohol), Benzylalkohol und 2-Methyl-1-phenyl-2-propanol.

[0017] In einer Ausführungsform ist das Gewichtsverhältnis  $x$  von Komponente (a) zu Komponente (b) in dem erfindungsgemäßen Desinfektionsmittel 0,15 oder kleiner, bevorzugt 0,09 oder kleiner, bevorzugter 0,08 bis 0,03 und insbesondere 0,07 bis 0,04.

[0018] In einer weiteren erfindungsgemäßen Ausführungsform liegt das Desinfektionsmittel in Form einer Gebrauchsmischung vor und enthält eine vergleichsweise geringe Menge der Komponenten (a) und (b), z. B. (a) 0,05 bis 1 Gew.-% einen oder mehrere Glycerinmonoalkylether, z. B. 1-(2-Ethylhexyl)glycerinether, und (b) 0,2 bis 5 Gew.-% ein oder mehrere aromatische Alkohole wie Glykolmonoarylether. Ein Beispiel für eine Gebrauchsmischung ist eine Gebrauchslösung. Eine bevorzugte Gebrauchslösung liegt als wässrige Lösung vor und enthält mehr als 95 Gew.-% Wasser, z. B. 96 bis 99,5 Gew.-%, bevorzugter 97 bis 99 Gew.-%, insbesondere 98 bis 98,5 Gew.-% Wasser. Besonders bevorzugt ist eine Gebrauchslösung, die (a) 0,05 bis 0,2 Gew.-% 1-(2-Ethylhexyl)glycerinether und (b) 1,0 bis 2,0 Gew.-% Phenoxyethanol umfasst. Alternativ kann die Gebrauchsmischung in fester, pastöser oder hochviskoser Form vorliegen.

[0019] In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung liegt das Desinfektionsmittel als Konzentrat vor und enthält vergleichsweise große Mengen der Komponenten (a) und (b). Weil ein bevorzugtes Konzentrat ein einphasiges Konzentrat ist, das sich besonders einfach mit anderen Komponenten zu einer Gebrauchsmischung formulieren lässt, liegt ein bevorzugtes erfindungsgemäßes Konzentrat, wegen der begrenzten Wasserlöslichkeit der Komponenten (a) und (b) (Sensiva SC 50 ist in Wasser bei Raumtemperatur bis zu 0,1 Gew.-% löslich, Phenoxyethanol beispielsweise ist in Wasser bei Raumtemperatur bis 1,8 Gew.-% löslich), wasserfrei vor.

[0020] Neben den erfindungsgemäßen Komponenten (a) und (b) kann das Desinfektionsmittel weitere Komponenten enthalten. Bevorzugt liegt es jedoch tensidarm vor und enthält weniger als 5 Gew.-% Tensid, bevorzugter weniger als 2 Gew.-%, besonders bevorzugt weniger als 0,5 Gew.-% Tensid und ist insbesondere bevorzugt tensidfrei. Die weiteren Komponenten können feste, flüssige oder gasförmige weitere Wirkstoffe, funktionelle Zusatzstoffe oder Hilfsstoffe sein.

[0021] Wegen der besonderen physiologischen Verträglichkeit haben erfindungsgemäße Desinfektionsmittel einen breiten Anwendungsbereich. Sie können als klare, homogene, z. B. wässrige Zubereitungen, oder als niedrigviskose oder hochviskose Zubereitungen, z. B. Gele vorliegen. Die Desinfektionsmittel sind über einen breiten pH-Bereich wirksam und in stark sauren bis stark alkalischen Medien einsetzbar, bevorzugt im pH-Bereich von 3 bis 11, besonders bevorzugt 5 bis 9.

[0022] Beispiele für hier als Desinfektionsmittel bezeichnete Zusammensetzungen sind:

- 1) Technische Produkte wie Biozid-Dispersionen, Dispersionen im Agrarbereich, Pestizidzubereitungen, Polymerdispersionen, Kleber, Verdicker, Farben, Beschichtungsstoffe, Pigmentdispersionen, photographische Materialien (z. B. Entwicklerlösungen),
- 2) Dermatologische und kosmetische Produkte, z. B. zur topischen Anwendung oder als leave-on- oder rinse-off-Produkte wie Sonnenschutzpräparate, Feuchttücher, polymere Zubereitungen mit filmbildenden Eigenschaften, Zahnpasten, Pflegeprodukte, Makeup, Lippenstifte, Nagellack,
- 3) Pharmazeutische Präparate wie isotonische Lösungen, Arzneimittel und Impfstoffe sowie
- 4) Desinfizierende Zubereitungen wie Deodorantien, Fußdeodorantien, alkoholische Sprühdesinfektionsmittel und Mittel zur manuellen Instrumentenaufbereitung.

[0023] Oberflächen, mit denen erfindungsgemäße Desinfektionsmittel behandelt werden können, sind

- i) biologische Materialien wie Haut, Schleimhaut, Wunden, Pflanzen, Pflanzenteile,
- ii) Materialien, die in Kontakt mit Haut, Schleimhaut oder Wunden kommen, wie Kontaktlinsen oder Wundauflagen,
- iii) Flächen wie medizinische Geräte, medizinische Instrumente (z. B. Endoskope) oder Oberflächen wie Fußböden und Operationstische.

[0024] Eine weitere erfindungsgemäße Ausführungsform betrifft ein Verfahren zur Behandlung der genannten Oberflächen, insbesondere zur Bekämpfung von Mykobakterien. Dazu lässt man das erfindungsgemäße Desinfektionsmittel auf die zu desinfizierende Oberfläche einwirken. Das erfindungsgemäße Desinfektionsverfahren findet insbesondere Anwendung bei der Desinfektion von medizinischen Instrumenten oder Laborgeräten, wobei die zu desinfizierenden Oberflächen aus Metall, Glas, Kunststoff oder Keramik gefertigt sein können.

[0025] Das erfindungsgemäße Desinfektionsverfahren kann durch Ultraschall, Druck oder Mikrowellenstrahlung unterstützt werden. Dabei wird der Fachmann zwischen den Parametern Anwendungszeit und Konzentration der Kompo-

# DE 102 24 979 A 1

nenten (a) und (b) ein Optimum wählen, das der gewünschten mikrobiziden Wirkung entspricht, in Abhängigkeit von der Empfindlichkeit des zu desinfizierenden Materials.

[0026] Die erfindungsgemäßen Desinfektionsmittel sind wirksam gegen Bakterien (gram-positive und gram-negative), Hefen und Schimmelpilze, Mykobakterien und Viren. So sind sie beispielsweise wirksam gegen Propionibakterien (*Propionibacterium acnes*), Kopfschuppen verursachende Keime, Prionen, Antibiotika-resistente Keime, behüllte und/oder unbehüllte Viren, geruchsverursachende Mikroorganismen, niedere Schadorganismen, Protozoen und Dauerformen.

[0027] Die vorliegende Erfindung bietet u. a. die folgenden Vorteile:

- Die Desinfektionsmittel können aus preiswerten Komponenten formuliert werden.
- Die Desinfektionsmittel sind pH-neutral, wenig aggressiv (geringe Korrosion) und entsprechend gut materialverträglich.
- Die Mittel sind geruchsarm, emissionsarm, inert bzw. gut verträglich mit anderen Zusatz- oder Hilfsstoffen, toxiologisch und ökotoxikologisch unbedenklich, physiologisch unbedenklich (gute Hautverträglichkeit), gut lagerstabil und gut abspülbar.
- Die Mittel zeigen keine Verfärbungsneigung, sind bei kurzen Einwirkzeiten wirksam und erfordern aufgrund der synergistischen Wirkungssteigerung eine geringe Wirkstoffkonzentration.
- Die Mittel sind schaumarm und oxidations- und pH-stabil.

[0028] Die Vorteile der Erfindung ergeben sich insbesondere aus den folgenden Beispielen.

## Beispiele

[0029] Es werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

SC 50	1-(2-Ethylhexyl)glycerinether, Sensiva SC 50
Wasser	vollentsalztes Wasser
Ethanol	Ethanol, mit Methylethylketon vergällt
POE	Phenoxyethanol

[0030] Soweit nicht ausdrücklich anders angegeben erfolgen alle Prozentangaben in Gew.-%.

## Beispiel 1

Wirksamkeit von Desinfektionsmitteln auf *Mycobacterium terrae* bei Raumtemperatur

[0031] Verschiedene wässrige Desinfektionsmittel wurden bezüglich ihrer Wirksamkeit auf *Mycobacterium terrae*, Keimzahl 1 bis  $3 \times 10^9$  im quantitativen Suspensionsversuch ohne Belastung getestet. Dabei wurden die folgenden Reduktionsfaktoren gemessen, wobei ein Reduktionsfaktor von  $> 5$  einer ausreichenden Tb-Wirksamkeit entspricht. Dazu wurden wässrige Wirkstofflösungen mit verschiedenen Mengen Ethanol versetzt und nach einer Einwirkung für 15, 30 bzw. 60 Minuten getestet. Zur Testung der tuberkuloziden Wirkung wurde der quantitative Suspensionsversuch *Mycobacterium terrae* (ATCC15755) gemäß der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie vom 30. April 1997 verwendet (Hyg. Med. 22, 1997, Heft 6, Seiten 278ff.).

Mittel	Mittel ohne Gehalt an Ethanol			10 % EtOH			20 % EtOH			30 EtOH		
	15'	30'	60'	15'	30'	60'	15'	30'	60'	15'	30'	60'
A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,83	2,78	4,65
B	0	0	0	0	0	0	0	0	0,66	2,02	4,02	5,52
C	0	0	0	0	1,92	2,98	3,67	6,14	5,36	5,49	6,14	5,36
D	2,94	5,41	5,52	4,66	5,41	5,52	5,36	5,41	5,52	5,36	5,41	5,52

A) Wasser

B) 0,1 % SC 50 in Wasser

C) 1,5 % POE in Wasser

D) 0,1 % SC 50 + 1,5 % POE in Wasser

## Ergebnis

[0032] Tests mit *Mycobacterium tuberculosis* wurden wegen der Gefährlichkeit des Tuberkelbakteriums nicht durchgeführt. Aufgrund der starken strukturellen Ähnlichkeit von *Mycobacterium terrae* mit *Mycobacterium tuberculosis* erlauben jedoch die obigen Ergebnisse der Wirksamkeitstests mit *Mycobacterium terrae* eine Aussage über die Wirksamkeit auf *Mycobacterium tuberculosis*.

# DE 102 24 979 A 1

[0033] Wässriges Ethanol ist selbst bei einem Gehalt von 30% nicht ausreichend Tb-wirksam. Durch Zusatz von 0,1% Glycerinmonoalkylether Sensiva SC 50 wird 30%iges Ethanol bei einer Einwirkzeit von 60 Minuten ausreichend Tb-wirksam. Durch Zusatz von 1,5% Glykolmonoalkylether POE wird 20%iges Ethanol bei einer Einwirkzeit von 30 Minuten ausreichend Tb-wirksam. Demgegenüber ist eine erfindungsgemäße Kombination von 0,1% Sensiva SC 50 mit 1,5% POE auch ohne Ethanolzusatz bei einer Einwirkzeit von 30 Minuten bei Raumtemperatur Tb-wirksam.

[0034] Erfindungsgemäße wässrige Gebrauchslösungen sind bereits bei geringen Gehalten der Komponenten (a) und (b) ausreichend wirksam. Ferner benötigen erfindungsgemäße Mittel zur Wirksamkeit gegenüber Mykobakterien keine vergleichsweise hohe Ethanolmenge, die u. a. wegen der damit verbundenen korrodierenden Wirkung auf verschiedene Materialien und der Auswaschwirkung bei Einwirkung z. B. auf die Hände unerwünscht ist.

## Beispiel 2

### Wirksamkeit von Desinfektionsmitteln im Koko-Test

[0035] Die folgenden wässrigen Gebrauchslösungen wurden mit Ringerlösung als Produkt im Koko-Test untersucht:

#### Untersuchungsprinzip

[0036] Mit Hilfe der beschriebenen Methode wird die Wirksamkeit chemischer Konservierungsmittel im Hinblick auf die Gebinde-Konservierung für Kosmetik-Formulierungen überprüft. Hierzu werden in verschiedenen Versuchsansätzen zu den unkonservierten Proben die zu untersuchenden Konservierungsmittel in verschiedenen Konzentrationen zugegeben. Eine laufende Keimbelastung wird durch periodisches Beimpfen der Versuchsansätze erreicht. Parallel zur Beimpfung werden jeweils unmittelbar davor Ausstriche der einzelnen Ansätze vorgenommen. Es erfolgt eine Beurteilung anhand des mikrobiellen Wachstums der Ausstriche. Ein Konservierungsmittel ist umso wirksamer, je länger der Zeitraum bis zum ersten Auftreten mikrobiellen Wachstum ist.

#### Lösungen und Nährmedien

CSA (Caseinpepton-Sojamehlpepton-Agar)

SA (Sabouraud-Dextrose-Agar)

SA-Schrägröhrchen

CSA + TLSH (Nr. 4)

SA-TLSH (Nr. 10)

NaCl (physiologische Kochsalzlösung, 8,5%)

[0037] Als Testkeim wurde die Mischsuspension (Gruppe 5) der folgenden vier Testkeimgruppen eingesetzt.

Gruppe 1 (Koko 1)	Staphylococcus aureus	ATCC 6538
	Staphylococcus epidermis	ATCC 12228
Gruppe 2 (Koko 2)	Enterobacter gergoviae	Dr.Eigener/Firma Beiersdorf 1994
	Escherichia coli	ATCC 11229
	Klebsielle pneumoniae	ATCC 4352
Gruppe 3 (Koko 3)	Pseudomonas aeruginosa	ATCC 15442
	Pseudomonas fluorescens	ATCC 17397
	Pseudomonas putida	ATCC 12633
Gruppe 4 (Koko 4)	Aspergillus niger	ATCC 6275
	Penicillium funiculosum	ATCC 36839
	Candida albicans	ATCC 10231

#### Anzucht der Testkeime

Bakterien: Ausstrich mit sterilem Glasstab auf CS-Agar

Hefen: Ausstrich mit sterilem Glasstab auf SA-Agar

Pilze: Aspergillus niger wird auf 4Sa-Schrägröhrchen übertragen Penicillium funiculosum wird auf Sa-Agarplatten übertragen

[0038] Alle Testkeime werden eine Woche bei 25°C ± 2°C bebrütet. Die Testkeime werden im Abstand von 3 bis 4 Monaten erneuert.

# DE 102 24 979 A 1

## Herstellung der Impflösung (Gruppen 1 bis 3)

- [0039] Die Bakterien werden mit je 5 ml NaCl-Lösung abgeschwemmt, durch einen Glastrichter mit Glaswolle in einen 100 ml-Meßzylinder filtriert und mit NaCl auf 100 ml aufgefüllt. Die Bakteriensuspensionen haben einen Titer von ca.  $10^9$  KBE/ml.

## Herstellung der Impflösung (Gruppe 4)

- [0040] Drei *Aspergillus niger*-Schrägröhrchen werden mit je 3 ml NaCl-Lösung auf dem Heddolph-Rührer geschüttelt und durch einen Glastrichter mit Glaswolle gegeben. Die Hefe *Candida albicans* wird mit 5 ml NaCl abgeschwemmt und ebenfalls durch den Glastrichter gegossen. 5 ml einer Penicillin funiculosum-Suspension (Herstellung der Pilzsuspension siehe Prüfanweisung Nr. 22) wird in diese Mischung gegeben und mit NaCl auf 100 ml aufgefüllt. Die Pilzsuspension hat einen Titer von ca.  $10^{5-9}$  KBE/ml.

## Herstellung der Impflösung (Gruppe 5)

- [0041] Die Herstellung der tatsächlich eingesetzten Impflösung erfolgt wie oben beschrieben (Gruppen 1 bis 4). Nach dem Abschwemmen werden diese gemischt und dann erst auf 100 ml mit NaCl aufgefüllt.  
[0042] Die Keimsuspensionen wurden in sterile Glasstopfen-Flaschen mit Glasperlen umgefüllt und 5 min bei 200 Einheiten/min Schüttelfrequenz (Hin- und Her-Bewegung) geschüttelt. Der Keimgehalt der Mischsuspension liegt bei  $10^9$  KBE/ml. Die Suspension sollte am Herstellungstag verwendet werden, kann aber bei Lagerung im Kühlschrank auch nach 24 Stunden eingesetzt werden.

## Durchführung

- [0043] In getrennten Ansätzen werden jeweils 25 g des zu prüfenden Kosmetikums mit den zu untersuchenden Konservierungsmitteln in unterschiedlichen Konzentrationen versetzt. Als Wachstumskontrolle dient jeweils ein unkonserviertes Produktmuster. Die Testansätze werden einmal wöchentlich nach gründlichem Verühren mit einem sterilen Glasstab auf CSA/TLSH und Sa/TLSH ausgestrichen, wobei der erste Anstrich unmittelbar vor der Neubeimpfung erfolgt.  
[0044] Alle Proben werden mit 0,1 ml der jeweiligen Keimsuspension beimpft und gründlich verrührt.  
[0044] Die Beurteilung des mikrobiellen Wachstums der Ausstriche erfolgt nach einer dreitägigen Inkubation bei  $25^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ . Negative Ausstriche werden sicherheitshalber weitere 2 Tage beobachtet und nochmals beurteilt. Die Beurteilung der Konservierungswirkung der einzelnen Produktkonzentration erfolgt in halbqualitativer Methode über den Bewuchs der einzelnen Ausstriche.  
[0045] Der Test wird üblicherweise über sechs Impfzyklen durchgeführt und nach zweimaligem massiven Wachstum abgebrochen.

## Beurteilung der Ergebnisse

- [0046] Ein Konservierungsmittel ist dann als gut zu beurteilen, wenn es unter den obengenannten Laborbedingungen einen Zeitraum von 6 Wochen ohne Keimbefall der Probenansätze besteht, d. h. auch nach der sechsten Beimpfung kein mikrobielles Wachstum nachweisbar ist.

	Überstandene Impfcyclen
0,1 % SC 50	0
1,0 % POE	1
0,1 % SC 50 + 1,0 % POE	> 6

## Ergebnis

- [0047] Erfindungsgemäße Desinfektionsmittel zeigen im Boko-Test die synergistische Wirkung der Komponenten (a) und (b).

## Beispiel 3

- Erhöhung der Wirksamkeit von erfindungsgemäßen Desinfektionsmitteln auf *B. subtilis* durch Zugabe von  $\text{H}_2\text{O}_2$

[0048] Es wurden die folgenden Desinfektionsmittel formuliert:

	3A	3B	3C	3D	3E	3F
SC 50	0,1	0,1	0,1	0,1		0,1
POE	1,5	1,56	1,5	1,5		1,5
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 30%	16,7	13,3	10,0	6,7	16,7	
Wasser	81,7	85,1	88,4	91,7	83,3	98,4

[0049] Mit diesen Desinfektionsmitteln wurden mit *B. subtilis* die folgenden Reduktionsfaktoren erhalten. Dabei wurde in Anlehnung an den DIN-Entwurf EN14347 "Sporizide Wirkung (Basistest)" vom Februar 2002 vorgegangen, siehe dort insbesondere Punkt 5.5.2.2.1.

Mittel	Verdünnung mit Wasser	Einwirkzeit						%H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , A.I.
		15'	30'	60'	2h	4h	6h	
3A	unverdünnt	0,22	0,29	0,45	0,54	4,70	4,78	5 %
3B	unverdünnt	0,14	0,15	0,25	0,50	0,81	4,78	4 %
3C	unverdünnt	0,23	0,20	0,31	0,47	0,51	2,99	3 %
3D	unverdünnt	0,28	0,26	0,34	0,41	0,42	0,76	2 %
3E	unverdünnt	0,29	0,30	0,40	0,49	1,66	4,78	5 %
3F	unverdünnt	0	0	0	0	0,37	0,19	

#### Ergebnis

[0050] Die Sporenwirksamkeit von erfindungsgemäßen Desinfektionsmitteln kann durch Zugabe von H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> erhöht werden.

#### Beispiel 4

#### Wirksamkeit von Desinfektionsmitteln auf Bakterien und Hefepilze

[0051] Die folgenden drei Formulierungen wurden bezüglich ihrer Wirksamkeit untersucht:

4A 0,1% SC 50 in Wasser

4B 1,5% POE in Wasser

4C 0,1% SC 50 + 1,5% POE in Wasser

[0052] Mit diesen Formulierungen wurden die folgenden Reduktionsfaktoren erhalten (SA = *Staphylococcus aureus*, PS = *Pseudomonas aeruginosa*, EC = *Escherichia coli*, PM = *Proteus mirabilis* und CA = *Candida albicans*), wobei auch 50%ige und 25%ige Verdünnungen mit Wasser untersucht wurden (Ausgangszahl 0,8–5 × 10<sup>9</sup>/ml, bei CA 2 × 10<sup>7</sup>/ml, Enthemmung Tryp-NaCl-TLSH (Nr. 22)).

#### Methode

[0053] 0,1 ml der Keimsuspension in CSL werden bei Raumtemperatur mit 10 ml der zu prüfenden Desinfektionsmittelverdünnung (in Wasser standardisierter Härte, WSH) gut vermischt. Nach Einwirkungszeiten von 5, 15, 30 und 60 Minuten wird dem Desinfektionsmittel-Keimgemisch jeweils 1 ml entnommen und in 9 ml Inaktivierungsflüssigkeit (0,1% Trypton + 0,85% NaCl in Aqua bidest + Inaktivierungssubstanzen) verimpft. Nach längstens 30 Minuten Kontaktzeit in Inaktivierungsflüssigkeit werden Verdünnungen (10<sup>-2</sup> und 10<sup>-4</sup> in 0,1% Trypton + 0,85% NaCl in Aqua bidest) angelegt. Von der Inaktivierungsflüssigkeit und den zwei Verdünnungen werden anschließend je 0,1 ml auf je 3 CSA-Platten aufgespatelt. Zur Kontrolle wird die jeweilige Festkeimsuspension anstelle von Desinfektionsmittel mit 10 ml WSH vermischt. Parallel zu den entsprechenden Einwirkzeiten sind von diesem Ansatz in gleicher Weise Subkulturen anzulegen.

[0054] Alle Subkulturen werden 48 Stunden bei 37°C, bei *Candida albicans* 72 Stunden bei 37°C, bebrütet und die Kolonien ausgezählt. Die Berechnung der Reduktion geschieht folgendermaßen: Auszuwerten sind KWE zwischen 20 und 300 pro CSA-Platte. Nach Bestimmung des arithmetischen Mittelwerts aus drei Werten wird die Desinfektionsmittelwirkung (KR<sub>t</sub>) pro Zeit nach der Formel  $KR_t = \log_{10}(KBE_{(ko)})$  minus  $\log_{10}(KBE_{(D)})$  berechnet, in der (KBE<sub>(ko)</sub>) die Anzahl KBE pro ml ohne Einwirkung des Präparats ist und KBE<sub>(D)</sub> die Anzahl KBE pro ml nach Einwirkung des Präparates ist.

# DE 102 24 979 A 1

4A	Einsatz- konzentration	SA				PS			
		5'	15'	30'	60'	5'	15'	30'	60'
5	100%	0	0	0	0	0	0	0	0
	50%	0	0	0	0	0	0	0	0
	25%	0	0	0	0	0	0	0	0
10		EC				PM			
	100%	0	0	0	0	0	0	0	0
	50%	0	0	0	0	0	0	0	0
15	25%	0	0	0	0	0	0	0	0
		CA							
20	100%	0	0,59	0,05	0,22				
	50%	0	0,41	0,07	0				
	25%	0	0,19	0	0				
25									
30									
35									
40									
45									
50									
55									
60									
65									



# DE 102 24 979 A 1

<b>4B</b>	<b>Einsatz- konzentration</b>	<b>SA</b>				<b>PS</b>				
		<b>5'</b>	<b>15'</b>	<b>30'</b>	<b>60'</b>	<b>5'</b>	<b>15'</b>	<b>30'</b>	<b>60'</b>	<b>5</b>
		100%	0	0	0	1,12	1,74	5,38	5,26	5,46
		50%	0	0	0	0	0	0	0	
		25%	0	0	0	0	0	0	0	
										<b>10</b>
		<b>EC</b>				<b>PM</b>				
		100%	2,53	4,70	5,15	5,15	5,04	4,90	5,18	5,11
		50%	0	0	0	0	0	0	0	<b>15</b>
		25%	0	0	0	0	0	0	0	
<b>4C</b>	<b>Einsatz- konzentration</b>	<b>SA</b>				<b>PS</b>				<b>30</b>
		<b>5'</b>	<b>15'</b>	<b>30'</b>	<b>60'</b>	<b>5'</b>	<b>15'</b>	<b>30'</b>	<b>60'</b>	
		100%	3,30	3,55	4,20	4,70	5,81	5,38	5,26	5,46
		50%	0	0	0	0	0	0	0	<b>35</b>
		25%	0	0	0	0	0	0	0	
										<b>40</b>
		<b>EC</b>				<b>PM</b>				
		100%	5,00	4,70	5,15	5,15	5,04	4,90	5,18	5,11
		50%	0	0	0	0	0	0	0	
		25%	0	0	0	0	0	0	0	<b>45</b>
		<b>CA</b>								<b>50</b>
		100%	1,85	3,49	3,30	3,18				
		50%	0,07	0,13	0,35	1,18				
		25%	0,16	0	0,52	0,27				
										<b>55</b>

## Ergebnis

[0055] Aus diesen Daten ergibt sich eine teilweise synergistische Wirkung der Kombination von SC 50 mit POE.

## Beispiel 5

Wirksamkeit von Desinfektionsmitteln auf *Micrococcus luteus* im Hautversuch

[0056] Die folgenden ethanolhaltigen Desinfektionsmittel wurden formuliert. Als Testmethode diente die "Richtlinie für die Prüfung und die Bewertung von Hautdesinfektionsmitteln" der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikro-

# DE 102 24 979 A 1

biologie vom 1. Januar 1991, siehe Zbl. Hyg. 192, Seiten 99–103 (1991).

	5A	5B	5C	5D	5E'
Ethanol	35,0	35,0	35,0	35,0	
SC 50		1,0		0,5	
POE			1,0	0,5	
Wasser	65,0	64,0	64,0	64,0	30
Isopropanol					70
Referenzlösung gemäß DGHM-Richtlinien für die Prüfung und Bewertung von Hautdesinfektionsmitteln					

[0057] Es wurden die folgenden Reduktionsfaktoren erhalten:

Einwirkzeit					
30 Sekunden	0,68	2,36	1,55	2,83	2,11
1 Minute	0,75	2,86	1,95	3,21	2,30
2 Minuten	1,25	3,35	1,77	3,66	2,37

## Ergebnis

[0058] Verglichen mit der Referenzlösung zeigt die erfindungsgemäße Zusammensetzung eine verbesserte Wirksamkeit, wobei die erfindungsgemäße Gebrauchslösung (5D) 64% Wasser enthält, verglichen mit der Referenzlösung mit lediglich 30% Wasser. Die erfindungsgemäße Formulierung ist somit für die Haut viel verträglicher. Aus dem Vergleich mit der nicht erfindungsgemäßen Formulierung 5B ergibt sich, dass durch Kombination mit POE ein Teil des vergleichsweise teuren SC 50 ersetzt werden kann und sich durch diese Kombination sogar eine Verbesserung der Wirksamkeit ergibt.

## Patentansprüche

- Desinfektionsmittel in Form einer Gebrauchsmischung, das
  - 0,05 bis 1 Gew.-% 1-(2-Ethylhexyl)glycerinether und
  - 0,2 bis 5 Gew.-% einen oder mehrere aromatische Alkohole ausgewählt aus Aryloxyalkanolen, Oligoalkanolarylethern und Arylalkanolen umfasst.
- Desinfektionsmittel in Form einer Gebrauchsmischung oder eines Konzentrats, dadurch gekennzeichnet, dass es
  - 1-(2-Ethylhexyl)glycerinether und
  - einen oder mehrere aromatische Alkohole ausgewählt aus Aryloxyalkanolen, Oligoalkanolarylethern und Arylalkanolen umfasst,
 wobei das Gewichtsverhältnis x von Komponente (a) zu Komponente (b) 0,15 oder kleiner ist.
- Desinfektionsmittel nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Gewichtsverhältnis x von Komponente (a) zu Komponente (b) 0,09 oder kleiner ist, bevorzugter 0,08 bis 0,03, insbesondere 0,07 bis 0,04.
- Desinfektionsmittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Aryloxyalkanol Phenoxyethanol oder Phenoxypropanol ist.
- Desinfektionsmittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Arylalkanol 3-Phenylpropanol-1, Phenethylalkohol, Veratrylalkohol, Benzylalkohol oder 2-Methyl-1-phenyl-2-propanol ist.
- Desinfektionsmittel in Form einer Gebrauchsmischung, das
  - 0,05 bis 0,2 Gew.-% 1-(2-Ethylhexyl)glycerinether und
  - 1,0 bis 2,0 Gew.-% Phenoxyethanol
 umfasst.
- Desinfektionsmittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es darüber hinaus Wasser, Ethanol und/oder H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> umfasst.
- Verwendung eines Desinfektionsmittels, das (a) einen oder mehrere 1- oder 2-(C<sub>3</sub>- bis C<sub>24</sub>-Alkyl)glycerinether und (b) einen oder mehrere aromatische Alkohole umfasst, zur Bekämpfung von Mykobakterien.
- Verwendung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Mykobakterium ausgewählt ist aus Mycobacterium leprae, Mycobacterium tuberculosis und Mycobacterium terrae.
- Verwendung nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, dass ein Desinfektionsmittel nach einem der Ansprüche 1 bis 7 verwendet wird.
- Verfahren zur Bekämpfung von Mykobakterien, bei dem man ein Desinfektionsmittel, das (a) einen oder mehrere 1- oder 2-(C<sub>3</sub>- bis C<sub>24</sub>-Alkyl)glycerinether und (b) einen oder mehrere aromatische Alkohole umfasst, auf die zu desinfizierende Oberfläche einwirken lässt.
- Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass die zu desinfizierende Oberfläche ein medizinisches Instrument oder Laborgerät oder eine biologische Oberfläche ist, insbesondere Haut, Schleimhaut, Wunden,

# DE 102 24 979 A 1

Pflanzen oder Pflanzenteile.

13. Verfahren nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, dass die zu desinfizierende Oberfläche aus Metall, Glas, Kunststoff oder Keramik gefertigt ist.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass das Desinfektionsmittel ein Desinfektionsmittel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 ist.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -